Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Karl Brecht

Katecholaminfreisetzung aus der Froschlunge

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Tirasakdi Thavornthon
aus Chachoengsao, Thailand

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0030

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Karl Brecht

Katecholaminfreisetzung aus der Froschlunge

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Tirasakdi Thavornthon
aus Chachoengsao, Thailand

1969

„Gedruckt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes“

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. med. K. Brecht

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A.	Einleitung	1 - 2
B.	Methodik	3 - 6
C.	Ergebnisse	7 - 8
D.	Besprechung	9 - 14
E.	Zusammenfassung	15
F.	Literatur	16 - 17

A. E I N L E I T U N G

Die Froschlunge, ein Hohlorgan von vorwiegend glattmuskulärem Aufbau, wird von Fasern des sogenannten Nervus vagosympathicus innerviert. In einer Reihe von Veröffentlichungen sind mehrere pharmakologische und elektrophysiologische Eigenschaften des isolierten Nerv-Lungenpräparates von Rana esculenta studiert worden (Brecht, 1943; Brecht und Kaumans, 1949; Brecht und Jeschke, 1962; Jeschke und Brecht, 1965). Für die jetzige Aufgabenstellung sind folgende Befunde bedeutsam: Die mechanische Reaktion der Lunge während elektrischer Reizung des Lungennerven hängt neben der Reizstärke entscheidend von der Reizfrequenz ab: Einzelreize lösen nur schwächere, flüchtige Verkürzungen aus, sehr niederfrequente rhythmische Reize (kleiner als 1 Hz) rufen stärkere Kontraktionen hervor. Mit steigender Reizfrequenz werden die Kontraktionen immer kürzer und es folgen Verlängerungen, so daß ein biphasischer Verlauf entsteht. Es ist zu vermuten, daß hier mindestens zwei konkurrierende Überträgermechanismen aktiviert werden, deren gegenseitige Überlagerung sich in Kontraktion und Erschlaffung ausdrückt. Nach neueren Untersuchungen ist es wahrscheinlich, daß die Spannungszunahme wesentlich durch eine cholinergische Übertragung, die Tonusabnahme durch adrenergische und serotoninergische Innervationskomponenten vermittelt wird (Schnizer, Nguyen-Duong und Brecht, 1968). Die entsprechenden Transmitter konnten

isoliert werden. Dabei ließ sich als sympathischer Überträgerstoff Adrenalin und nicht Noradrenalin aus Froschlungengewebe extrahieren. In der vorliegenden Arbeit sollte dieser Befund mit einer anderen geeigneten Methode nochmals überprüft werden. Ferner sollte festgestellt werden, ob einige der in der Pharmakologie der Katecholaminentspeicherung peripherer sympathischer Nervenendigungen gebräuchlichen Substanzen auch das Adrenalin der Froschlunge freizusetzen vermögen. In diesen Versuchsserien wurden R. temporaria eingesetzt, da sie, weil widerstandsfähiger, sich für chronische Versuche günstiger zeigten und außerdem in den Lungenreaktionen qualitativ mit denen von R. esculenta vergleichbar sind.

B. M E T H O D I K

Die Bestimmung der Katecholamine erfolgte nach einer von Bertler et. al. , 1958 angegebenen Methode. Im folgenden sei der Versuchsablauf kurz skizziert:
Jeweils 6 Lungen, was einem Gesamtgewicht von ungefähr 0,5 g Gewebe entspricht, wurden in eiskalter Perchlorsäure homogenisiert (Ultra-Turrax), nach 30 Minuten zentrifugiert und der Rückstand anschließend erneut extrahiert. Die Überstände wurden zusammengebracht und mit 5n-Kaliumcarbonat ein pH von 4 eingestellt (pH-Glaselektrode). Das entstehende Kaliumperchlorat wurde entfernt. Ein Dowex 50-X_4 Austauscherharz diente der Reinigung der Extrakte. Die verwendete Säule hatte eine Abmessung von 13 mm^2 x 35 mm und wurde folgendermaßen gebrauchsfertig gemacht: Mehrmaliges Waschen des Harzes mit 2n-Salzsäure; Passage von 20 ml 2n-Salzsäure, 5 ml Aqua destillata, 10 ml 1n-Natriumazetat-Acetessigsäure-Puffer (pH 6), 5 ml Aqua destillata. Nach dieser Vorbehandlung konnte der Extrakt durchlaufen (0,25 ml/Minute). Dann wurde mit 20 ml Aqua destillata gespült und nachfolgend mit 8 ml 1n-Salzsäure eluiert. Nach Einstellung eines pH von 6,2 - 6,4 wurde der Katecholaminnachweis vorgenommen und zwar nach dem sogenannten Trihydroxyindolverfahren. Hierbei oxydiert man das Adrenalin z.B. durch Kaliumferricyanid über eine Quinonform zum Adrenochrom und Adrenolutin (3,5,6 -trihydroxy - 1 -methylindol)

einem stark fluorescierenden Produkt. Zugabe von Ascorbinsäure reduziert das Kaliumferricyanid, wodurch die Lösung farblos wird. Die quantitative Bestimmung erfolgte mittels eines Aminco-Bowman-Spectrophotofluorometers. Versuchsgang und Aufschlüsselung der gemessenen Fluorescenz seien in nachstehenden Schemata dargestellt:

Reagenz (ml)	Eluatprobe (ml)	Leerwert der Eluatprobe (ml)	A Standard (ml)	NA Standard (ml)	Leerwert d.Stand. (ml)
NA (10^{-6}g/ml)	-	-	-	0,20	-
A (10^{-6}g/ml)	-	-	0,20	-	-
H_2O	0,30	0,27	2,10	2,10	2,30
Phosphat-Puffer	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Eluat	2,00	2,00	-	-	-
$ZnSO_4$	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
$K_3Fe(CN)_6$	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
NaOH	-	0,30	-	-	-
Ascorbinsäure	-	0,30	-	-	-
NaOH-Ascorbin-Säure	0,30	-	0,30	0,30	0,30

Aktivierung 410 und 455 mμ, bei 540 mμ Emission

$$\frac{X \cdot A_1}{0,2} + \frac{Y \cdot NA_1}{0,2} = S_1$$

$$\frac{X \cdot A_2}{0,2} + \frac{Y \cdot NA_2}{0,2} = S_2$$

$$Y = \frac{0,2\,(A_2 \cdot S_1 - A_1 \cdot S_2)}{A_2 \cdot NA_1 - A_1 \cdot NA_2}$$

$$X = \frac{0,2 \cdot S_1 - Y \cdot NA_1}{A_1}$$

X, Y sind die in der Probe gefundenen Werte für Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) angegeben in µg. S_1, S_2 sind die gemessenen Fluorescenzeinheiten der Probe für die Aktivierungswellenlängen 410 und 455 mµ bei der Emission von 540 mµ (korrigiert um die Fluorescenz des Leerwertes). A_1, A_2, NA_1, NA_2 bezeichnen die Fluorescenzeinheiten für die Adrenalin- und Noradrenalinstandards (0,2 µg) bei jeweils 410 und 455 mµ Aktivierung (korrigiert um den Leerwert). Mit dieser Formel, welche die geringen Unterschiede in den Fluorescenzeigenschaften zwischen Adrenalin und Noradrenalin ausnutzt, gelingt es, aus Gemischen unbekannter Konzentrationen den Noradrenalin- und Adrenalingehalt qualitativ und quantitativ zu erfassen. Einige Versuche zur Nachprüfung der Methode mit bekannten Katecholaminmengen zeigte ihre gute Brauchbarkeit. Außerdem wurde in sogenannten "Wiedergewinnungsexperimenten" untersucht, wie groß der Anteil einer definierten Katecholaminmenge ist, der an den Harzsäulen absorbiert und extrahiert zu werden vermochte. Es gelang durchschnittlich 70 - 80% der Katechol-

amine wiederzufinden, ein Prozentsatz, der die Verwendung der Methode rechtfertigt.

Verwendete Substanzen: Decaboran ($B_{10}H_{14}$), Segontin (Prenylamin), Guanethidin (Ismelin), Bretylium (Bretyliumtosylat), Tyramin, Bethanidin (Bethanidinsulfat), Reserpin, Leron (Cyclazenin), Tetrabenazin. Als Lösungsmittel diente Ringerlösung oder für schlecht wasserlösliche Stoffe eine geringe Menge Äthanol oder Äther. Die Applikation erfolgte mit einer Einzeldosis in den Lymphsack des Frosches, bei den Kontrollversuchen (=Leerversuche) wurde das reine Lösungsmittel injiziert (0,4ml).

C. E R G E B N I S S E

1. Die Differenzierung zwischen Adrenalin und Noradrenalin ergibt, daß sich aus Lungenextrakten von R. temporaria nur Adrenalin isolieren läßt. Aus den in Tabelle I aufgeführten Kontrollwerten errechnet sich ein Mittelwert von 0,83 µg Adrenalin pro Gramm Feuchtgewicht ($S = \pm 0{,}02$).

2. In Tab. I wird der Verlauf des Adrenalingehalts in den Froschlungen nach Verabreichung einer Einzeldosis der Entspeicherungssubstanz über einen Zeitraum von 72 Std. aufgezeigt. Ein Extraktionswert wurde aus 6 Lungen gewonnen. Aufgrund der relativ großen Anzahl an geprüften Pharmaka und Pharmakondosen mußten die Versuchsserien begrenzt bleiben, so daß eine eingehende statistische Bearbeitung nicht angebracht ist und somit vorerst nur eine Tendenz in der Wirksamkeit der Katecholaminverarmung gezeigt werden kann. In Tabelle I sind diese Tendenzen jeweils markiert. Reserpin ist am stärksten wirksam. Ein geringerer Effekt läßt sich durch Leron, Bethanidin und Guanethidin erzielen. Der Bretyliumeinfluß bleibt fraglich und Segontin, Decaboran, Tyramin und Tetrabenazin entspeichern in den Froschlungenversuchen nicht.

++ starke Wirkung; + mäßige Wirkung; - keine Wirkung;
± fragliche Wirkung.

Pharmaka		Injektions-dosis	Kontroll-wert	4 Std.	12 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Reserpin	++	10mg/kg	0,77	0,52	0,28	0,34	0,32	0,39
	++		0,76	0,48	0,34	0,36	0,35	0,22
Segontin	-	20mg/kg	0,90	0,71	0,73	0,81	1,15	1,18
	-		0,76	0,79	0,66	0,85	0,86	0,95
	-	20mg/kg	0,68	0,99	0,99	0,75	0,76	0,99
Decaboran	-	10mg/kg	0,86	0,91	0,90	0,83	0,82	0,93
	-		0,87	1,02	0,89	0,86	1,03	0,90
Guanethidin	+	20mg/kg	0,83	0,52	0,43	0,35	0,47	0,71
	+		0,82	0,44	0,51	0,68	0,56	0,52
	+	60mg/kg	0,99	1,15	0,75	0,78	0,63	0,57
	+		1,07	1,13	0,84	0,77	0,65	0,63
Bethanidin	±	20mg/kg	0,73	0,68	0,84	0,69	0,56	0,58
	+	40mg/kg	0,84	0,84	0,58	0,54	0,39	0,31
	+		0,84	1,07	0,58	0,31	0,60	0,59
Tyramin	-	6mg/kg	0,96	1,13	1,09	0,84	0,82	1,20
	-		0,84	0,97	1,14	0,89	0,94	0,99
	-	20mg/kg	0,79	0,90	0,60	0,63	0,75	0,73
	-		0,85	0,82	0,96	0,95	0,92	0,74
	-	60mg/kg	0,78	0,95	0,81	1,14	1,15	1,17
	-		0,90	1,08	0,93	0,87	1,08	0,77
Bretylium	±	20mg/kg	0,79	0,64	0,83	0,28	0,33	0,39
	±		0,70	0,74	0,73	0,36	0,58	0,57
	±	60mg/kg	0,63	0,53	0,51	0,45	0,65	0,66
Tetrabenazin	-	40mg/kg	0,93	1,12	0,92	0,64	0,80	0,77
	-		0,88	0,87	0,76	0,86	0,71	0,81
	-	80mg/kg	0,86	0,72	0,73	0,94	0,88	0,91
Leron	-	20mg/kg	0,91	0,94	1,10	0,78	0,83	0,65
	-		0,99	1,01	1,04	0,79	0,64	0,79
	+	60mg/kg	1,08	0,50	0,57	0,54	0,39	0,43
	+		0,96	0,70	0,38	0,61	0,45	0,39

Tabelle I. Aufstellung der ermittelten Extraktionswerte für Adrenalin in µg/g Lungenfeuchtgewicht.

D. B E S P R E C H U N G.

Es wird von mehreren Autoren angenommen, daß Adrenalin und nicht Noradrenalin den adrenergischen Wirkstoff im Froschorganismus darstellt (Schümann, 1950, Falck, Häggendal und Owman, 1963). Unsere Versuche an der Froschlunge bestätigen diese Befunde. Die Anwendung der Formel zur Differenzierung von Noradrenalin und Adrenalin (Vendsalu, 1960) gibt keinen Hinweis auf das Vorhandensein von Noradrenalin. Der Adrenalingehalt der Froschlunge (R. temporaria) liegt dabei im Rahmen der in vielen anderen vegetativ innervierten Organen bestimmten Menge. Über seine Lokalisation läßt sich folgendes sagen: Die Tatsache, daß am Nerv-Lungenpräparat bei indirekter elektrischer Reizung eine Abgabe von radioaktiv-markiertem Adrenalin in die Perfusionslösung erreicht werden konnte (Schnizer, Nguyon-Duong Hoang und Brecht, 1968) spricht für die Hypothese, daß wenigstens ein Teil davon in den Nervenenden und Ganglien von Gefäßen und Lungenparenchym vorkommt. Trotzdem müßte man auch in dieser Hinsicht an die bekanntermaßen im Organismus weit verbreiteten extraneuronalen chromaffinen Zellen denken.

In der Pharmakologie der Katecholaminentspeicherung haben sich eine Vielzahl an Substanzen als wirksam erwiesen. Ebenso zahlreich sind Präparate und Organe verschiedenster Tierspecies, an denen ihre Wirkungsmechanismen untersucht werden. Seit einigen Jahren sind besonders Methoden in

Gebrauch gekommen, mit denen Studien direkt an den Speichergrana oder -vesikeln durchgeführt werden können, welche mittels bestimmter Homogenisierungsverfahren aus Nebennierenmark und anderen vegetativ innervierten Geweben gewonnen werden. Da die Untersuchungsreihen der vorliegenden Arbeit nur einen Überblick über die pharmakologische Wirksamkeit schon bewährter Substanzen auch an der Froschlunge vermitteln soll, wurde mit "in vivo-Methoden" gearbeitet. Das hat zwar den Nachteil, daß man keine Kontrolle über die lokale Pharmakonkonzentration, Abbau, Ausscheidung usw. bekommt, eignet sich aber besser für länger dauernde Versuche. Um solche Schwierigkeiten zu umgehen, wurde sehr hoch dosiert. Hier war wiederum durch die Toxizität der einzelnen Stoffe eine Grenze gesetzt. Z.B. nach Injektion von Decaboran und Segontin gelang es nicht immer, die Versuchstiere über eine 72-stündige Versuchszeit am Leben zu erhalten.

Reserpin ist wohl eine der am häufigsten in Laboratorien oder zur klinischen Therapie verwendeten Substanzen, wenn es darum geht, die Katecholaminspeicher an ihren Aminen zu verarmen. Sein Einsatz besonders in der Hochdrucktherapie ist stark verbreitet, beruht sein adrenergischer Hemmeffekt doch auf der jetzt weithin akzeptierten Hypothese eines Transmitterverlustes (Burn und Rand, 1958, 1960). Auch eine Hemmung der Aufnahme zugeführten Amins in die Organe kann unter Reserpin stattfinden. Der Wirkungsmechanismus dieses Rauwolfiaalkaloids ist bis heute noch nicht vollständig

geklärt. Versuchsergebnisse an isolierten Nerven- und Gehirngranula sprechen dafür, daß der Ansatz der Aktion an der Membran der Speichergranula und nicht an der Zellmembran zu suchen ist, und die Wirkung wahrscheinlich sowohl auf einer Hemmung des aktiven Transports als auch auf einem Eingriff in den Bindungs- und Speicherungsmechanismus beruht (s. M. Holtz und Palm, Ergebn. d. Physiologie, Bd. 58; 1966). Was nun seine Fähigkeit zur Katecholaminentspeicherung aus Froschlungen betrifft, so ergibt sich der stärkste Effekt aller in dieser Arbeit untersuchten Substanzen, So konnte z.B. nach Injektion einer Einzeldosis von 10mg/kg eine Adrenalinabnahme nach 12 Stunden auf 30% des Normalgehaltes erreicht werden, die über die gesamte Beobachtungsdauer hinaus anhielt (Tab.I). Aber auch schon nach 4 Std. ist eine Abnahme deutlich zu erkennen. Eine Aminsenkung auf minimale Werte, wie sie von anderen Tierspecies her bekannt ist, trat an der Froschlunge allerdings nicht auf.

Eine ähnliche Wirkung wie Reserpin ist von Segontin (Prenylamin) beschrieben. In hoher Konzentration (10^{-4}M) setzt es aus isolierten Nervengranula (Milznerven vom Rind) Noradrenalin frei (v. Euler et al. , 1964; Schümann et al., 1964). Auch senkt es die Aminspiegel einiger untersuchter Rattenorgane (Obianwu, 1965). Überraschenderweise kann eine stärkere Wirksamkeit an der Froschlunge nicht gefunden werden. Es kommt zu keiner eindeutigen und länger anhaltenden Aminabnahme (Tab.I)

Tyramin gehört zu den sogenannten "indirekten" Sympathomimetica, das heißt zu einer Pharmakagruppe, deren Effekte nicht durch direkte Stimulierung adrenergischer Receptoren zustande kommen, sondern - indirekt - durch die Freisetzung nervalen Noradrenalins. Seinen Angriffsort scheint es im Katecholaminspeicherkomplex zu haben, von wo es stöchiometrisch die Amine aus ihrer Bindung an ATP verdrängt. Diese Vorstellung ist ein Hinweis zur Erklärung der Tatsache, daß Injektion einer hohen Tyramindosis (5-10mg/kg) oder wiederholte Injektionen kleinerer Dosen zu einer Verarmung der Organe an Noradrenalin führen, z.B. in der Submaxillaris der Katze (Strömblad, 1960), im Hundeherz (Chidsey und Harrison, 1963) und in der Rattenmilz (Weiner et al. 1962 a). An der Froschlunge zeigen Tyramindosen verschiedenster Größe keinen Einfluß (Tab.I)

Von Decaboran, einem Borhydrid ($B_{10}H_{14}$) ist gezeigt worden, daß es sowohl den Noradrenalingehalt des Rattenhirns (Merritt,Schultz und Wykes, 1964) als auch verschiedener Organe des Kaninchens herabzusetzen vermag (Euler und Lishajko, 1965). So sind z.B. nach einer Injektion von 4mg/kg i.p. $B_{10}H_{14}$ Niere, Milz und Herz auf 10 - 20% ihres ursprünglichen Noradrenalins reduziert. Die Befunde an der Froschlunge sind nicht gleichsinnig, obwohl eine relativ hohe Dosis Decaboran (10mg/kg) verabreicht wurde. Zwar sind Verlaufsschwankungen in der Entspeicherkurve zu erkennen (Tab,I) aber keine Senkung unter den Ausgangswert.

Mit Cyclazenin liegt neuerdings eine Substanz vor, die

unter der Bezeichnung Leron in die Therapie des essentiellen Hochdrucks eingeführt ist. Der pharmakologische Grundmechanismus besteht unter anderem auch in einer Verminderung der Katecholamine im Bereiche peripherer adrenerger Endstellen (Kroneberg et al., 1965). Bei Betrachtung der Wirkung auf die Froschlunge ist festzustellen, daß erst die außerordentlich hohe Dosierung von 60mg/kg eine stetige Aminabnahme erzeugte. Bei 20mg/kg schwankt der Adrenalinbestand nur gering um den Ausgangswert (Tab.I).

Auch Guanethidin (Ismelin) findet zur Behandlung der Hypertonie klinische Anwendung. Seine therapeutische Wirkung beruht vor allem auf einer Sympathicusblockade, welche die Freisetzung des Überträgerstoffs durch nervale Impulse hemmt. Aber auch eine Abnahme des Noradrenalingehaltes sympathisch innervierter Organe unter hohen Guanethidingaben ist bekannt (Sheppard und Zimmermann, 1959; Cass et al., 1960; Butterfield und Richardson, 1961). Die Verarmung an Noradrenalin ist - dosisabhängig - nach 4 - 8 Std. maximal und hält mindestens 18 Std. lang an. Versuche an der Froschlunge bestätigen teilweise diese Befunde. Demgegenüber ist das Fortdauern der Aminverminderung über 42 - 72Std. hinaus auffallend. Daß die Kurve mit der höheren Dosierung über den Werten der 20mg-Dosierung liegt, rührt wahrscheinlich von dem größeren Ausgangswert dieser Versuchsreihe her (Tab.I)

Die Bethanidinversuche zeigen erst in der hohen Dosierung einen deutlichen Katecholaminabfall im Froschlungengewebe (Tab.I). Sein schwacher Entspeichereffekt ist auch von

Spriggs, 1966 an sympathisch innervierten Organen anderer Tierspecies beschrieben.

Die charakteristischste pharmakologische Wirkung des Bretyliums besteht in einer Blockierung der postganglionären noradrenergischen Neurone. Es stimmt hierin in seiner Wirkung mit der des Guanethidins überein, seine Entspeicherungsfähigkeit ist jedoch viel geringer. Nur mit hoher und langdauernder (z.B. 30mg/kg täglich 2 Wochen lang) Applikation konnte eine signifikante Abnahme des Noradrenalins im Herzen, in der Milz und in den sympathischen Ganglien erreicht werden (Mc Coubrey, 1962). Eine gewisse Wirksamkeit des Bretyliums an der Froschlunge ist festzustellen. Der Adrenalinspiegel senkt sich etwas, wobei aber der zeitliche Verlauf nicht ganz klar erscheint und z.B. spätestens nach 48 Stunden die Effektivität beendet ist (Tab.I)

Tetrabenazin bewirkte in unseren Experimenten keine Minderung der Adrenalinkonzentration (Tab.I). Dieses synthetische Benzochinolizinderivat zeigt sich vor allem aktiv in einer Beeinflussung des in bestimmten Hirnteilen lokalisierten Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamins. Der Aminabfall ist zwar nicht so ausgeprägt wie z.B. nach Reserpinbehandlung und außerdem sind größere Dosen erforderlich. Da diese Substanz nur sehr schwer und unvollkommen in Lösung zu bringen war, könnte es gut möglich sein, daß z.T. hierin die Ursache seiner Unwirksamkeit in den vorliegenden Versuchen zu suchen ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Anwendung des Trihydroxyindolverfahrens zum Nachweis von Katecholaminen mit quantitativer Bestimmung mittels eines Aminco-Bowman-Spectrophotofluorometers und einer Methode zur Differenzierung von Adrenalin und Noradrenalin ergibt, daß in der Lunge von Rana temporaria nur Adrenalin und kein Noradrenalin vorkommt. Der Adrenalingehalt beträgt 0,83 ± 0,02 µg/g Feuchtgewicht.

2. Der Einfluß einer Anzahl von katecholaminfreisetzenden Substanzen auf den Adrenalingehalt der Lunge wurde geprüft. Die Applikation der Pharmaka erfolgte über den Lymphsack. Die stärkste Entspeicherung erhält man durch Reserpin. Unwirksam sind Segontin (Prenylamin), Tyramin, Decaboran ($B_{10}H_{14}$) und Tetrabenazin. In hoher Dosis können auch Guanethidin, Bethanidin und Leron (Cyclazenin) entspeichern. Bretylium zeigt eine fragliche positive Wirkung.

F. L I T E R A T U R

Bertler, A., A. Carlsson u. E. Rosengren (1958): Acta physiol. Scand. 44, 273 - 292

Brecht, K. (1943): Pflügers Archiv 246, 555

Brecht, K. u. H. Kaumanns (1949): Experientia 5, 412

Brecht, K. u. D. Jeschke (1962): Pflügers Archiv 274, 385

Burn, J.H. u. M.J. Rand (1958): J. Physiol. (London), 144, 314

Burn, J.H. u. M.J. Rand (1960): Brit. J. Pharmacol. 15, 47

Butterfield, J.L. u. J.A. Richardson(1961): Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 106, 259

Chidsey, C.A. u. D.C. Harrison (1963): J. Pharmacol. exp. Ther. 140, 217

Chidsey, C.A. u. E. Braunwald (1962): Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 109, 488

Cass, R., R. Kuntzman u. B.B. Brodie (1960): Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 103, 871

Euler, U.S.v. u. F. Lishajko (1965): Acta physiol. Scand.65,324

Euler, U.S.v., L. Stjärne u. F. Lishajko (1964): Life Sci. 3, 35

Falck, B., J. Häggendal u. Ch. Owman (1963): Quart. J. exp. Physiol. 48, 253

Holtz, P. u.D.Palm (1966): Ergebn. d. Physiol.,Biol. Chemie u. Exp. Pharmak., Bd. 58

Jeschke, D. u. K. Brecht (1965): Z. f. Biol. 115, 55

Kroneberg, G. K. Stoepel u. K. Schlossmann (1965): Hochdruckforschung, II. Symposion in Freiburg i.Br.,Juli1964

Mc Coubrey,A. (1962): J. Pharm. (Lond.) 14, 727

Merritt,J.H., E.J. Schultz u. A.A. Wykes (1964): Biochem. Pharmacol. 13, 1364

Obianwu, H.O. (1965): Acta pharmacol. (Kbh.) 23, 383

Pletscher, A., H. Besendorf u. H. P. Bächtold (1958): Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 232, 499 - 507

Schnizer, W., Nguyen-Duong Hoang u. K. Brecht (1968): Pflügers Archiv 304, 271

Schümann, H.J. (1950): N-Schm. Arch. exp. Path. Pharmak. 209, 340

Schümann, H.J., K. Schnell u. A. Philippu (1964): N.-Schm. Arch. exp. Path. Pharmak. 249, 251

Sheppard, H. u. J. Zimmermann (1959): Pharmacologist 1, 69

Spriggs, T.L.B. (1966): Brit. J. Pharmacol. 26, 271

Strömblad, B.C.R. (1960): Experientia(Basel) 16, 417

Vendsalu, A. (1960): Acta physiol. Scand. 49, Suppl. 173

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Brecht für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen freundlichst danken. Gleichzeitig bedanke ich mich bei Herrn Dr. Schnizer für wertvolle Beratung und Diskussion.

Lebenslauf

Am 14. Juli 1935 wurde ich, Tirasakdi Thavornthon, in Chachoengsao, Thailand als Sohn des Zahnarztes Chianghoo und seiner Ehefrau Singha geboren. Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in der Südstadt Songkla und anschließend noch 4 Jahre die Stadtschule Narathiwas. 1955 ging ich in die Wat Benjamabopit Oberschule in Bangkok und machte dort am 9. Februar 1957 mein Abitur. Für zwei Jahre besuchte ich in der Chulalongkorn Universität in Bangkok den vormedizinischen Naturwissenschaftskurs. Nach der Prüfung studierte ich weiter Zahnmedizin und bestand das Staatsexamen am 6. April 1963. Im akademischen Jahr 1963 bis 1964 arbeitete ich in der Universitätsklinik als praktischer Zahnarzt. Danach trat ich eine Stelle an als Assistent in der Abteilung für Physiologie und Biochemie der Zahnmedizinischen Fakultät in Bangkok. Von 1966 bis 1968 bekam ich ein Stipendium vom Deutschen Akademischen Austauschdienst. Nach einer kurzen Einführungszeit am Goethe-Institut in Prien/Chiemsee nahm ich meine Tätigkeit am Physiologischen Institut der Universität Tübingen auf.
Das Examen rigorosum beendete ich am 3.2.1969.